

(12) OFFICIAL GAZETTE FOR UNEXAMINED PATENT APPLICATIONS (A)

(11) Japanese Unexamined (Kokai) Patent Application No. 2001-39957
(P2001-39957A)

(19) Japanese Patent Office (JP)

(43) Publication Date: February 13, 2001

(51) Int. Cl.⁷ Identification Nos.: FI: Theme codes (reference)

C 07 D 263/56		C 07 D 263/56		4C056
A 61 K 31/454		A 61 K 31/454		4C063
31/495	601	31/495	601	4C086
31/535	606	31/535	606	
A 61 P 1/00		A 61 P 1/00		

Request for Examination: Not yet submitted Number of Claims: 6 OL (Total of 8 pages)

(21) Application No.: Hei 11[1999]-216423	(71) Applicant:	(000006091)
(22) Application Date: July 30, 1999		Meiji Seika Kaisha Ltd. 4-16 Kiyohashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
	(72) Inventor:	Yasuo Yamamoto Meiji Seika Kaisha Ltd., Drug General Research Center 760 Shioka, Minatokita-ku, Yokoyama-shi, Kanagawa-ken
	(72) Inventor:	Satoshi Yoshida same address
	(72) Inventor:	Takehiro Yamamoto same address
		Continued on last page

(54) [Title of the Invention]
Novel Benzoxazole Derivatives

(57) [Abstract] (Revised)

[Objective] To offer drug compositions that act on the serotonin 4(5-HT₄) receptor, and are useful against diseases of the central nervous system and peripheral nervous system, the cardiovascular system, the urinary system, and the digestive system, in which the 5-HT₄ receptor plays a role.

[Means] Novel benzoxazole derivatives and salts thereof, expressed by general formula (I) below:

//insert formula//

(in the formula, n denotes 1-5, m denotes 1-2, X denotes an oxygen atom, C(R⁵)₂ or NR⁵, R¹, R², R³ and R⁴ each individually denote a halogen atom, carboxyl group or substitutable C₁₋₆ alkyl group, and R⁵ denotes a hydrogen atom or substitutable C₁₋₆ alkyl group).

[Claims]

[Claim 1] Compounds, and pharmacologically permissible salts thereof, expressed by general formula (I):

[Chemical formula 1]

//insert formula//

(in the formula, n denotes 1-5, m denotes 1-2, X denotes an oxygen atom, $C(R^5)_2$ or NR^5 , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 each individually denotes a hydrogen atom, halogen atom, carboxyl group, substitutable C_{1-6} alkyl group, substitutable C_{2-6} alkoxy group, substitutable C_{6-12} aryl group, substitutable C_{1-6} aminocarbonyl group, substitutable C_{1-6} alkoxy carbonyl group, substitutable C_{1-6} amino group or substitutable C_{1-6} acylamino group, where R^1 and R^2 , R^2 and R^3 or R^3 and R^4 can join together to denote a substitutable saturated or unsaturated 5-7 membered ring, R^5 denotes a hydrogen atom, substitutable C_{1-6} alkyl group, substitutable C_{6-12} aryl group, or substitutable heterocycle).

[Claim 2] The compounds and pharmacologically permissible salts thereof according to claim 1, wherein n is 3-5.

[Claim 3] The compounds and pharmacologically permissible salts thereof according to claim 1, wherein n is 3-5, and R^1 , R^2 , R^3 and R^4 each individually denotes a hydrogen atom, halogen atom or substitutable C_{1-6} alkyl group, where R^1 and R^2 , R^2 and R^3 or R^3 and R^4 can join together to denote a substitutable saturated or unsaturated 5-7 membered ring.

[Claim 4] 2-[4-(Morpholin-4-yl)butyl]benzoxazole,

2-[4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)butyl]naphthol[1,2-d]oxazole,

2[[4-(Piperidin-1-yl)butyl]benzoxazole,

2-[4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)butyl]benzoxazole,

2-[4-(4-Phenylpiperazin-1-yl)butyl]benzoxazole,

2-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]benzoxazole,

2-[3-(Piperidin-1-yl)propyl]benzoxazole,

2-[3-(4-Ethylpiperazin-1-yl)propyl]benzoxazole,

2-[3-(4-Phenylpiperazin-1-yl)propyl]benzoxazole,

2-[5-(Morpholin-4-yl)pentyl]benzoxazole,

2-[5-(Piperidin-1-yl)pentyl]benzoxazole,

2-[5-(4-Ethylpiperazin-1-yl)pentyl]benzoxazole

2-[5-(4-Phenylpiperazin-1-yl)pentyl]benzoxazole,

2-[4-(Piperazin-1-yl)butyl]naphtha[1,2-d]oxazole,

2-[4-(Piperidin-1-yl)butyl]naphtha[2,3-d]-oxazole,

6-Methyl-2-[4-(piperidin-1-yl)butyl]benzoxazole,

5-Chloro-2-[4-(piperidin-1-yl)butyl]benzoxazole,

5-Methyl-2-[4-(piperidin-1-yl)butyl]benzoxazole,

5-t-Butyl-2-[4-(piperidin-1-yl)butyl]benzoxazole,

5-Chloro-2-[4-(4-phenylpiperidin-1-yl)butyl]benzoxazole, and

5-t-Butyl-2-[4-(4-phenylpiperidin-1-yl)butyl]benzoxazole.

[Claim 5] Drug compositions, comprising the compounds and pharmacologically permissible salts thereof according to any of claims 1-4, and hydrates and solvates thereof.

[Claim 6] Drugs that act on the serotonin 4(5-HT₄) receptor having, as effective components, the compounds and pharmacologically permissible salts thereof according to any of claims 1-4, and hydrates and solvates thereof.

[Detailed description of the invention]

[0001]

[Technological field of the invention] The present invention relates to a method for manufacturing novel benzoxazole derivatives that have affinity with respect to the 4(5-HT₄) receptor, and pharmacologically permissible salts thereof.

[0002]

[Prior art] The serotonin 4(5-HT₄) receptor subtype of the serotonin receptor is widely distributed throughout the central and peripheral nervous systems, cardiovascular system, urinary system and digestive system. 4(5-HT₄) receptor agonists and antagonists have been previously investigated, along with their pharmacological effects (International Laid-Open Patent Application No. WO93/18036, Japanese Unexamined Patent Application No. Hei 8[1996]-325234, *British Journal of Pharmacology* **115**, 1087-1095 (1995), *Journal of Medicinal Chemistry* **41**, 1943-1955 (1998) and *Journal of Medicinal Chemistry* **40**, 1755-1761 (1997)).

[0003] However, there are no reports of 5-HT₄ receptor ligands that have a benzoxazole structure and can be synthesized in a short number of steps.

[0004]

[Problems to be solved by the invention] The present invention relates to novel benzoxazole derivatives useful in the field of medicine, and drugs that contain said compounds as effective components.

[0005]

[Means for solving the problems] The compounds of the present invention and pharmacologically permissible salts thereof act on the 5-HT₄ receptor, and are considered to be useful against diseases of the central and peripheral nervous systems, the cardiovascular system, the urinary system and the digestive system, in which the 5-HT₄ receptor plays a role.

[0006] Based on research at our company regarding serotonin 3(5-HT₃) receptor partial agonists (Japanese Unexamined Patent Application Nos. Hei 6[1994]-345744 and Hei 10[1998]-29987), the inventors of the present invention designed the compounds represented by general formula (I), and carried out investigations concerning these compounds, with the idea of obtaining compounds having affinity with respect to the 5-HT₄ receptor due to the presence of the

benzoxazole ring and an appropriate space provided between N atoms, as represented by general formula (V).

[0007] As a result, it was found, as predicted, that all of the compounds of the present invention have affinity with respect to the 5-HT₄ receptor. In particular, the compound of Working Example 2 has high affinity with respect to the 5-HT₄ receptor, with an inhibition of 99% at 1.0 μM.

[0008]

[Mode of implementation of the invention] The compounds of the present invention represented by general formula (I), and pharmacologically permissible salts thereof, can be manufactured by the method described below.

[0009] Specifically, an aminophenol derivative expressed by general formula (II):

[0010]

[Chemical formula 2]

//insert formula//

[0011] [in the formula, R¹, R², R³ and R⁴ each individually denotes a hydrogen atom, halogen atom, carboxy group, substitutable C₁₋₆ alkyl group (which can be linear, branched, cyclic or a combination thereof), substitutable C₂₋₆ alkoxy group (which can be linear, branched, cyclic or a combination thereof), substitutable C₆₋₁₂ aryl group, substitutable C₁₋₆ aminocarbonyl group, substitutable C₁₋₆ alkoxycarbonyl group (which can be linear, branched, cyclic or a combination thereof), substitutable C₁₋₆ amino group or substitutable C₁₋₆ acylamino group, where R¹ and R², R² and R³ or R³ and R⁴ can join together to denote a substitutable saturated or unsaturated 5-7 membered ring]

and an acid chloride represented by general formula (III):

[0012]

[Chemical formula 3]

//insert//

[0013] (in the formula, n denotes 1-5)

are allowed to react in a reaction solvent, along with base, at a general reaction temperature of 0°C to the boiling point of the solvent, but preferably at room temperature, to obtain a compound represented by general formula (IV):

[0014]

[Chemical formula 4]

//insert upper formula, p. 3, right column//

[0015]

[0016] Examples of reaction solvents that may be used include acetonitrile, tetrahydrofuran and other inert solvents. In addition, examples of bases include potassium carbonate, sodium bicarbonate and other basic inorganic salts, and triethylamine, diisopropylethylamine and other organic amines.

[0017] The compound expressed by general formula (IV) and compound expressed by general formula (V):

[0018]

[Chemical formula 5]

//insert bottom formula, p. 3, left column//

[0019] [in the formula, X denotes an oxygen atom, $C(R^5)_2$ or NR^5 , R^5 denotes a hydrogen atom, substitutable C_{1-6} alkyl group (which can be linear, branched, cyclic or a combination thereof), substitutable C_{6-12} aryl group or substitutable heterocycle] are then allowed to react in reaction solvent at a general reaction temperature of 0°C to the solvent boiling point, with $50-70^\circ\text{C}$ being preferred, thereby producing the compound represented by general formula (VI):

[0020]

[Chemical formula 6]

//insert bottom formula, p. 3, right column//

[0021] (in the formula, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and X have the same meanings as above). The reaction solvent and base are the same as above.

[0022] This compound can then be allowed to react with acid in a reaction solvent at ordinary reaction temperatures of 0°C to the solvent boiling point, with $80-110^\circ\text{C}$ being preferred, thereby producing the compound represented by general formula (I).

[0023] Examples of acids include acetic acid, trifluoroacetic acid, polyphosphoric acid, p-toluenesulfonic acid, pyridinium p-toluenesulfonate and other such acids. Examples of solvents include benzene, toluene, xylene, dioxane, tetrahydrofuran and other inert solvents.

[0024] The compound represented by general formula (I) can be obtained in the form of a salt of the acid used in the final reaction step, but can also be converted to salts of various pharmacologically permissible inorganic acids and organic acids by means of standard methods.

[0025] Examples of these acid salts include hydrochloric acid, acetic acid, phosphoric acid and other inorganic acid salts, and acetic acid, oxalic acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, succinic acid, fumaric acid [sic], p-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, methanesulfonic acid and other organic acid salts.

[0026] In addition, the compounds represented by general formula (I) and salts thereof can also be present as hydrates and solvates. The type of solvent used for forming solvates has no particular restrictions, and examples that may be cited include methanol, ethanol, isopropanol and other alcohols, and tetrahydrofuran and other ethers.

[0027] The drugs offered in the present invention are characterized by containing, as effective component, substances selected from a group comprising compounds expressed by formula (I), pharmacologically permissible salts thereof, and hydrates or solvates thereof. The drugs of the present invention can be administered perorally or orally. Examples of peroral administration routes that can be cited include intratracheal, rectal, subdermal, intramuscular, and intravenous routes. The drugs of the present invention may be administered by using the aforementioned effective components as-is, but in general, it is preferable to manufacture drug compositions by using one or more additives used in preparations. Examples of preparations appropriate for oral administration that may be cited include tablets, granules, particulates, powders, syrups, solutions, capsules, chewable agents, and suspensions. Examples of preparations appropriate for peroral administration that may be cited include injections, intravenous drips, inhalants, nebulization agents, suppositories, transdermal agents, transmucosal agents, eye drops, ear drops, nose drops and patches. The injection, intravenous drip and other liquid preparations can be produced by providing a powder-form drug composition in lyophilized form, and then dissolving or dispersing this material in water or other appropriate solvent (e.g., physiological saline, glucose infusion or buffered solution) at the time of use.

[0028] Additives used in preparations can be selected appropriately in accordance with the form of the drug composition. There are no particular restrictions on the types of additives, and examples that may be cited include stabilizers, surfactants, plasticizers, lubricants, solubilizers, buffers, sweeteners, bases, adsorbents, corrigents, binders, suspension agents, glossing agents, coating agents, fragrances or perfumes, wetting agents, wetting conditioners, fillers, defoaming agents, peptizing agents, freshening agents, colorants, sugar-coating agents, isotonizing agents, pH conditioners, softeners, emulsifiers, tackifiers, tack enhancers, viscosity conditioners, thickeners, foaming agents, excipients, dispersants, propellants, disintegration agents, disintegration aids, aromatics, desiccants, antiseptics, preservatives, analgesic agents, solvents, dissolution aids and fluidizing agents. These substances can be used in combinations of two or more types. Specific examples of additives for these preparations are described in *Drug Additive Handbook* (Japan Drug Additive Association, Ed., *Yakuji Nippousha*). Thus, by selecting appropriate preparation additives in accordance with the configuration of the drug composition, a person skilled in the art could manufacture a drug composition of the desired form in accordance with methods well known in the art. In general, the aforementioned drug composition may be

prepared so that the aforementioned agents are present at 1.0-100% (w/w), with 1.0-60% (w/w) being preferred.

[0029] More specific examples of preparation additives that can be used include, but are not restricted to, gelatin, lactose, glucose, titanium oxide, starch, crystalline cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, corn starch, microcrystalline wax, white petroleum jelly, magnesium aluminate metasilicate, anhydrous calcium phosphate, citric acid, trisodium citrate, hydroxypropylcellulose, sorbitol, sorbitan fatty acid ester, polysorbate, sucrose fatty acid ester, polyoxyethylene hardened castor oil, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, soft anhydrous silicic acid, talc, plant extracts, benzyl alcohol, gum Arabic, propylene glycol, polyalkylene glycol, cyclodextrin and hydroxypropylcyclodextrin.

[0030] The dosage and dose number used with the drugs of the present invention have no particular restrictions, but with the objective of treatment or prevention, the appropriate dosage and dose number can be determined in accordance with the condition, age and body weight of the patient, symptoms, and various other factors. When administered orally, an effective dosage per day is 0.1-100 mg/kg, and the dosage number may be once or a number of times per day. For peroral administration, administration of 0.001-10 mg/kg is preferred in one or a number of doses per day.

[0031]

[Working examples] The present invention is described below using working examples, but the present invention is not restricted by these working examples.

[0032] Working Example 1

Synthesis of 2-[4-(morpholin-4-yl)butyl]benzoxazole

1-Aminophenol (250 μ mol, 27.3 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (3 mL), whereupon diisopropyl ethyl amine (600 μ mol, 103 μ L) and 5-bromovaleric acid chloride (260 μ mol, 34.9 μ L) were added, and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. Morpholine (300 μ mol, 26 μ L) was then added, and the solution was heated at reflux overnight. The reaction solution was then concentrated under reduced pressure, acetic acid (3 mL) was added to the residue, and the solution was stirred overnight at 110°C. The reaction solution was then concentrated under reduced pressure, and purified by preparatory thin film chromatography (chloroform:methanol = 10:1) to obtain 26 mg (40%) of the stated compound.

Nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl_3 : CD_3OD = 10:1, TMS internal standard) δ : 1.64 (2H, m), 1.93 (2H, ddd, J =15.4, 7.9, 7.8 Hz), 2.42 (2H, t, J =7.8 Hz), 2.46 (4H, s), 2.98 (2H, t, J =7.6 Hz), 3.72 (4H, t, J =4.9 Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 261 ($M+H$)⁺

[0033] Working Example 2

Synthesis of 2-[4-(4-ethylpiperidine-1-yl)butyl]naphthol[1,2-d]oxazole

1-Amino-2-naphthol (5 mmol, 975 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (40 ml), and potassium carbonate (10 mmol, 1.38 g) and 5-bromovaleric acid chloride (5 mmol, 670 μ L) were added while chilling on ice, whereupon the solution was stirred overnight at room temperature. The reaction solution was filtered to remove the potassium carbonate, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate = 1:1) to obtain 1.26 g (78%) of amide product. The amide product (250 μ mol, 81 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (3 mL), whereupon potassium carbonate (400 μ mol, 56 mg) and 1-ethylpiperazine (380 μ mol, 49 μ L) were added, and the mixture was heated at reflux overnight. The reaction solution was then concentrated under reduced pressure, the residue was filtered using silica gel (chloroform:methanol = 10:1), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Acetic acid (3 mL) was then added to the residue, and the solution was stirred overnight at 110°C, whereupon the reaction solution was concentrated under reduced pressure and purified by preparatory thin film chromatography (chloroform:methanol = 7:1) to obtain 19 mg (17%) of the target compound.

Nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl_3 : CD_3OD = 10:1, TMS internal standard) δ : 1.20 (2H, t, J =7.3 Hz), 1.71 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.55 (2H, t, J =7.8 Hz), 2.59-2.75 (6H, complex), 2.79 (4H, s), 3.08 (2H, t, J =7.3 Hz), 7.54 (1H, t, J =8.3 Hz), 7.56-7.65 (2H, complex), 7.38 (1H, d, J =8.8 Hz), 7.96 (1H, d, J =8.3 Hz), 8.44 (1H, d, J =8.3 Hz)

FABMS (m/z) 338 ($M+H$)⁺

[0034] The compounds of Working Examples 3-21 can be readily produced by nearly the same methods as described in the above working examples, with slight modifications that would be obvious to persons skilled in the art. In addition, depending on the situation, a thermal treatment with acetic acid was carried out, and the reaction solution was concentrated under reduced pressure, whereupon the residue was dissolved in tetrahydrofuran or methylene chloride. Base on a solid-phase carrier and isocyanate on a solid-phase carrier were added to the solution, and the mixture was stirred for 2-6 h. By this means, compounds other than the compounds represented by general formula (I) can be scavenged, thus facilitating purification.

[0035] Working Example 3

Synthesis of 2-[4-(piperidine-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.54 (2H, s), 1.74-1.81 (6H, complex), 1.92 (2H, ddd, $J=15.8, 7.0, 6.8$ Hz), 2.67 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.71 (4H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.30-7.35 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 259 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0036] Working Example 4

Synthesis of 2-[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.66 (2H, m), 1.92 (2H, ddd, $J=15.6, 7.7, 7.6$ Hz), 2.51 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.55-2.72 (10H, complex), 2.98 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 288 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0037] Working Example 5

Synthesis of 2-[4-(4-phenylpiperazin-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.69 (2H, m), 1.94 (2H, ddd, $J=15.4, 7.7, 7.5$ Hz), 2.48 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.64 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.20 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 6.85-6.945 (3H, complex), 7.24-7.40 (4H, complex), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, m)

FABMS (m/z) 336 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0038] Working Example 6

Synthesis of 2-[3-(morpholino-4-yl)propyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 2.08 (2H, ddd, $J=14.4, 7.0, 6.8$ Hz), 2.42-2.51 (6H, complex), 3.00 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.65 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 7.30-7.34 (2H, complex)

FABMS (m/z) 247 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0039] Working Example 7

Synthesis of 2-[3-(piperidine-1-yl)propyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.63 (2H, s), 1.90 (4H, t, $J=5.7$ Hz), 2.37 (2H, m), 2.93-3.04 (6H, complex), 3.67 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.31-7.37 (2H, complex)

FABMS (m/z) 245 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0040] Working Example 8

Synthesis of 2[3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.08 (2H, ddd, $J=14.6, 7.4, 7.3$ Hz), 2.43 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.43-2.53 (6H, complex), 2.95 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 274 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0041] Working Example 9

Synthesis of 2-[3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 2.15 (2H, ddd, $J=14.9, 7.4, 7.3$ Hz), 2.55 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.65 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.12 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.16 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 6.85-6.94 (3H, complex), 7.24-7.34 (4H, complex), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, m)

FABMS (m/z) 322 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0042] Working Example 10

Synthesis of 2-[5-(morpholin-4-yl)pentyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.45 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.90 (2H, ddd, $J=15.4, 7.6, 7.5$ Hz), 2.46 (2H, m), 2.58 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.76 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 7.29-7.37 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 275 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0043] Working Example 11

Synthesis of 2-[5-(piperidine-1-yl)pentyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.45 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.88-2.00 (8H, complex), 2.80-3.00 (4H, complex), 3.01 (4H, s), 7.30-7.35 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.64 (1H, m)

FABMS (m/z) 273 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0044] Working Example 12

Synthesis of 2-[5-(4-ethylpiperazin-1-yl)pentyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.47 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.92 (2H, ddd, $J=15.4, 7.8, 7.5$ Hz), 2.55 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.77 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.83 (4H, s), 2.91 (4H, s), 2.95 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 302 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0045] Working Example 13

Synthesis of 2-[5-(4-phenylpiperazin-1-yl)pentyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.50 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.94 (2H, ddd, $J=15.4, 7.8, 7.5$ Hz), 2.55 (2H, dd, $J=9.4, 5.4$ Hz), 2.78

(4H, t, J=4.9 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.27 (4H, t, J=5.1 Hz), 6.87-6.95 (3H, complex), 7.25-7.33 (4H, complex), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 350 (M+H)⁺

[0046] Working Example 14

Synthesis of 2-[4-(piperidine-1-yl)butyl]naphtha[1,2-d]oxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃:CD₃OD = 10:1, TMS internal standard) δ: 1.63 (2H, s), 1.91-2.05 (8H, complex), 2.94 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.00 (4H, s), 3.12 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.64-7.68 (2H, complex), 7.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.3 Hz)

FABMS (m/z) 309 (M+H)⁺

[0047] Working Example 15

Synthesis of 2-[4-(piperidine-1-yl)butyl]naphtha[2,3-d]oxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃:CD₃OD = 10:1, TMS internal standard) δ: 1.60 (2H, s), 1.86-2.03 (8H, complex), 2.90 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.96 (4H, s), 3.06 (2H, d, J=7.1 Hz), 7.45-7.53 (2H, complex), 7.89 (1H, s), 7.95-7.98 (2H, complex), 8.08 (1H, s)

FABMS (m/z) 309 (M+H)⁺

[0048] Working Example 16

Synthesis of 6-methyl-2-[4-(piperidine-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃:CD₃OD = 10:1, TMS internal standard) δ: 1.60 (2H, s), 1.86-1.94 (8H, complex), 2.48 (3H, s), 2.93 (4H, s), 2.98 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz)

FABMS (m/z) 273 (M+H)⁺

[0049] Working Example 17

Synthesis of 5-chloro-2-[4-(piperidine-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃:CD₃OD = 10:1, TMS internal standard) δ: 1.64 (2H, s), 1.92-2.00 (8H, complex), 2.94 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.96-3.03 (6H, complex), 7.30 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (1H, s)

FABMS (m/z) 293 (M+H)⁺

[0050] Working Example 18

Synthesis of 5-methyl-2-[4-(piperidine-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum (CDCl₃:CD₃OD = 10:1, TMS internal standard) δ: 1.60 (2H, s), 1.84-1.91 (8H, complex), 2.43 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.92 (4H, s), 2.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (1H, s)

FABMS (m/z) 273 (M+H)⁺

[0051] Working Example 19

Synthesis of 5-t-butyl-2-[4-(piperidine-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.38 (9H, s), 1.62 (2H, s), 1.89-1.98 (8H, complex), 2.91-3.01 (8H, complex), 7.36 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, s)

FABMS (m/z) 315 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0052] Working Example 20

Synthesis of 5-chloro-2-[4-(4-phenylpiperidine-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.68 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.64 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.21 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.87 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26-7.31 (3H, complex), 7.42 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=2.9$ Hz)

FABMS (m/z) 370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0053] Working Example 21

Synthesis of 5-t-butyl-2-[4-(4-phenylpiperidin-1-yl)butyl]benzoxazole

Nuclear magnetic resonance spectrum ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 10:1$, TMS internal standard) δ : 1.67 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.63 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.20 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.87 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23-7.29 (2H, complex), 7.36-7.42 (2H, complex), 6.66 (1H, d, $J=1.7$ Hz)

FABMS (m/z) 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0054] [Test Example] Serotonin 4(5-HT₄) receptor binding test

The 5-HT₄ receptor binding test and preparation of the receptor membrane standard were carried out according to the method of Grossman et al. (*British J. Pharmacol.* **109**, 618-624 (1993)).

[0055] Duncan-Harley strain Guinea pigs (weight 250 ± 20 g) were decapitated, the brains were rapidly removed, and the corpus striatum was separated. 10x Tris-HCl buffer (50 mM, pH 7.4, 4°C) was added to the resulting tissue, and the material was homogenized, followed by centrifugation for 15 min at 48,000xg (4°C). Tris-HCl buffer was added to the resulting sediment in the amount of 1 mL per 25 mg of wet weight of tissue, and the material was suspended for use as receptor sample. Tris-HCl buffer (50 mM pH 7.4, 4°C) containing 0.7 nM [³H]-GR113808, receptor sample and test compound or 30 µM serotonin were then incubated for 30 min in assay tubes at 37°C. Stopping of the reaction was carried out by rapid filtration on a Whatman GF/B filter treated with 0.1% polyethyleneimine, followed by washing 3x with 4 mL of 50 mM Tris-HCl (pH 7.4). The radioactivity on the filter was measured with a liquid scintillation counter after adding ASCII scintillator (0.5 mL). The inhibition of [³H]-GR113808 binding due to test compound was determined using the following formula.

[0056] [Formula 1]

Inhibition (%) = {1-(Binding in presence of drug – non-specific binding)/(Total binding– non-specific binding)} x 100

[0057] [Table 1]

Working Example no.	Inhibition (%) (1.0 µM)
Working Example 2	99
Working Example 5	66
Working Example 17	69
Working Example 19	69

[0058]

[Effect of the invention] The compounds expressed by general formula (I) of the present invention act specifically on the serotonin 4 receptor present in the central and peripheral nervous systems, digestive system, cardiovascular system and urinary system. These compounds, for example, are useful as effective components in drugs for the treatment or prevention of diseases such as dysuria resulting from urinary tract blockage, prostate enlargement and other urinary tract disorders, schizophrenia, depression and other central nervous system disorders, and loss of appetite, nausea, vomiting, irritable heart syndrome and other digestive tract motility disorders.

[0059]

Continued from front page:

(51) Int. Cl.⁷ Identification Nos.: FI: Theme codes (reference)

A 61 P	9/00		A 61 P	9/00	
	13/00			13/00	
	25/02			25/02	
	43/00	121		43/00	121
C 07 D	263/60		C 07 D	263/60	
	413/06			413/06	

(72) Inventor: Tsuneo Okonogi
 Meiji Seika Kaisha Ltd., Drug General Research Center
 760 Shioka, Minatokita-ku, Yokoyama-shi, Kanagawa-ken

F terms (reference):

4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE02
 CA09 CC01 CD01
 4C063 AA01 BB03 CC52 DD10 DD34
 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 GA07
 MA04 NA14 ZA02 ZA66 ZA81
 ZC14

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-39957

(P2001-39957A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 263/56		C 0 7 D 263/56	4 C 0 5 6
A 6 1 K 31/454		A 6 1 K 31/454	4 C 0 6 3
31/495	6 0 1	31/495	6 0 1 4 C 0 8 6
31/535	6 0 6	31/535	6 0 6
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-216423

(22) 出願日 平成11年7月30日 (1999.7.30)

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72) 発明者 山本 康生

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 吉田 諭

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 山本 健博

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明

治製菓株式会社薬品総合研究所内

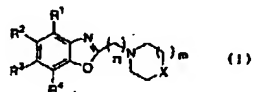
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ベンゾオキサゾール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】セロトニン4 (5-HT₄) レセプターに作用し5-HT₄ レセプターの関与する中枢および末梢神経系、心血管系、泌尿器系、消化器系の疾患に対して有用な医薬組成物を提供する。

【解決手段】下記一般式 (I) で表される新規ベンゾオキサゾール誘導体とその塩。

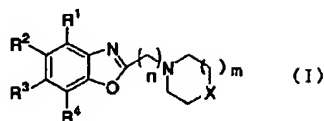


(式中、nは1-5、mは1-2、Xは酸素原子、C (R⁵)₂ または NR⁵、R¹、R²、R³、R⁴ は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、置換されていてもよいC₁-6のアルキル基など、R⁵ は水素原子、置換されていてもよいC₁-6のアルキル基などを示す)

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】



(式中、nは1-5を表わし、mは1-2を表わし、Xは酸素原子、C(R⁵)₂またはNR⁵を表し、R¹、R²、R³、R⁴は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、置換されていてもよいC1-6のアルキル基、置換されていてもよいC2-6のアルコキシ基、置換されていてもよいC6-12のアリール基、置換されていてもよいC1-6のアミノカルボニル基、置換されていてもよいC1-6のアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC1-6のアミノ基、置換されていてもよいC1-6のアシルアミノ基を表し、さらにR¹とR²、R²とR³、R³とR⁴は一緒になって、置換されていてもよい飽和または、不飽和5-7員環を形成してもよく、R⁵は、水素原子、置換されていてもよいC1-6のアルキル基、置換されていてもよいC6-12のアリール基、置換されていてもよい複素環、を表す)で表される化合物およびその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】nが3-5である請求項1記載の化合物および製薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】nが3-5を表わし、R¹、R²、R³、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を表わし、さらにR¹とR²、R²とR³、R³とR⁴は一緒になって、置換されていてもよい飽和または、不飽和5-7員環を形成してもよい、請求項1記載の化合物および製薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】2-[4-(モルフォリン-4-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

2-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ブチル]ナフトール[1,2-d]オキサゾール

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

2-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

2-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

2-[3-(モルフォリン-4-イル)プロピル]ベンゾオキサゾール

2-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ベンゾオキサゾール

2-[3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロピル]ベンゾオキサゾール

2-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]ベンゾオキサゾール

2-[5-(モルフォリン-4-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾール

2-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾール

2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾール

2-[5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾール

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ナフト[1,2-d]オキサゾール

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ナフト[2,3-d]オキサゾール

6-メチル-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

5-クロロ-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

5-メチル-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

5-tert-ブチル-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

5-クロロ-2-[4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

5-tert-ブチル-2-[4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾール

【請求項5】請求項1~4いずれか一項記載の化合物およびその製薬学的に許容しうる塩、ならびにそれらの水和物および溶媒和物を含有する医薬組成物。

【請求項6】請求項1~4いずれか一項記載の化合物およびその製薬学的に許容しうる塩、ならびにそれらの水和物および溶媒和物を有効成分とするセロトニン4(5-HT₄)受容体に作用を及ぼす薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、5-HT₄レセプターに対して親和性を持つ新規ベンゾオキサゾール誘導体、およびその製薬学的に許容しうる塩の製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】セロトニンレセプターのサブタイプであるセロトニン4(5-HT₄)レセプターは、中枢および末梢神経系、心血管系、泌尿器系、消化器系などに広く分布している。5-HT₄レセプターアゴニストおよびアンタゴニストとその薬理学的効果についてはすでに報告されている[国際公開W093/18036号、特開平8-325234号、British Journal of Pharmacology(1995)115,1087-1095、Journal of Medicinal Chemistry(1998)41,1943-1955、Journal of Medicinal Chemistry(1997)40,1755-1761等]。

【0003】しかしながら、ベンゾオキサゾール構造を有しなおかつ短段階で合成できる5-HT₄レセプターリガンドの報告例は無い。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は医薬の分野で有用な新規ベンゾオキサゾール誘導体及び該化合物を有効成分として含む医薬に関するものである。

【0005】

【発明を解決するための手段】本発明化合物若しくはその製薬学的に許容しうる塩は、5-HT₄レセプターに作用することで5-HT₄レセプターが関与する中枢および末梢神経系、心血管系、泌尿器系、消化器系の疾患に対して有用であると考えられる。

【0006】我々は、当社ですでに行なわれていたセロトニン3(5-HT₃)レセプターパーシャルアゴニストの研究[特開平6-345744号、特開平10-29987号]から、ベンゾオキサゾール環と一般式(V)中に示したN原子間に適切なスペーサーを配置することで5-HT₄レセプターに対し親和性を持つ化合物が得られると考え一般式(I)で表される化合物をデザインし、研究を行った。

【0007】この結果、予想どおり本発明化合物の多くは5-HT₄レセプターに対して親和性を有した。特に、実施例2の化合物は5-HT₄レセプターに対して高い親和性を示し、1.0μMにおいてその阻害率は99%であった。

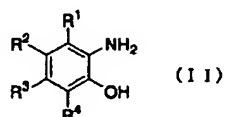
【0008】

【発明の実施の形態】一般式(I)で表される本発明化合物およびそのおおよその製薬学的に許容しうる塩は次の方法により製造することができる。

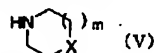
【0009】すなわち、一般式(II)

【0010】

【化2】



【0011】【式中、R¹、R²、R³、R⁴は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、置換されていてもよいC1-6のアルキル基（これらは直鎖状、分岐状、環状又はそれらの組み合わせのいずれでもよい）



【0019】【式中、Xは酸素原子、C(R⁵)₂またはNR⁵を表し、R⁵は、水素原子、置換されていてもよいC1-6のアルキル基（これらは直鎖状、分岐状、環状又はそれらの組み合わせのいずれでもよい）、置換されていてもよいC6-12のアリール基、置換されていてもよい複素環を表す]で表される化合物と塩基を反応溶媒中、通常反応温度は0℃～溶媒の沸点までであるが、好ましくは50～70℃で反応させることにより一般式(VI)

【0020】

【化6】

い）、置換されていてもよいC2-6のアルコキシ基（これらは直鎖状、分岐状、環状又はそれらの組み合わせのいずれでもよい）、置換されていてもよいC6-12のアリール基、置換されていてもよいC1-6のアミノカルボニル基、置換されていてもよいC1-6のアルコキシカルボニル基（これらは直鎖状、分岐状、環状又はそれらの組み合わせのいずれでもよい）、置換されていてもよいC1-6のアミノ基、置換されていてもよいC1-6のアシルアミノ基を表し、さらにR¹とR²、R²とR³、R³とR⁴は一緒になって、置換されていてもよい飽和または、不飽和5-7員環を形成してもよい]で表せるアミノフェノール誘導体と、一般式(III)

【0012】

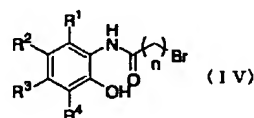
【化3】



【0013】【式中、nは1-5を表わす]で表せる酸クロライドと塩基とを、反応溶媒中、通常反応温度は0℃～溶媒の沸点までであるが、好ましくは室温で反応させることにより、一般式(IV)

【0014】

【化4】



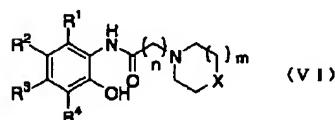
【0015】で表される化合物とする。

【0016】反応溶媒としてはアセトニトリル、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒が用いられる。また、塩基としては炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性無機塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン類が用いられる。

【0017】一般式(IV)で表される化合物と一般式(V)

【0018】

【化5】



【0021】【式中、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Xは前記と同意義である]で表される化合物とする。反応溶媒、塩基は前記と同意義である。

【0022】この化合物と酸を反応溶媒中、通常反応温度は0℃～溶媒の沸点までであるが、好ましくは80～110℃で反応させることにより一般式(I)で表される化合物は製造できる。

【0023】酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、ポリ

リン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム等が用いられる。溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、テトロヒドロフランなどの不活性溶媒が用いられる。

【0024】一般式(I)で表される化合物は、最終反応段階で用いた酸の塩の状態で得られることもあるが、定法により製剤上許容し得る各種無機酸および有機酸との塩に導くことができる。

【0025】これらの酸として塩酸、酢酸、リン酸などの無機酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸塩があげられる。

【0026】さらに一般式(I)で表わされる化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合がある。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類などを挙げることができる。

【0027】本発明により提供される医薬は、式(I)で表わされる化合物および製薬学的に許容されるその塩、ならびにそれらの水和物又は溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含有することを特徴としている。本発明の医薬は経口的または非経口的に投与することが出来る。非経口投与としては、気道内、直腸内、皮下、筋肉内、および静脈内などの投与経路を挙げることができる。本発明の医薬としては、有効成分である上記の物質をそのまま投与してもよいが、一般的には1または2以上の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造して投与することが望ましい。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、溶液剤、カプセル剤、チュアブル剤、または懸濁剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤または貼付剤などを挙げることができる。注射剤や点滴剤などの液体製剤を例えば凍結乾燥形態の粉末状医薬組成物として提供し、用時に水又は他の適当な媒体(例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など)に溶解または懸濁させて用いてもよい。

【0028】製剤用添加物は医薬組成物の形態に応じて適宜選択可能であり、その種類は特に限定されないが、例えば、安定化剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、可溶化剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、吸着剤、矯味剤、結合剤、懸濁化剤、光沢化剤、コーティング剤、着香剤・香料、湿潤剤、湿潤調節剤、充填剤、消泡剤、咀嚼剤、清涼化剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、pH調節剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘稠剤、粘稠化剤、発泡剤、賦形剤、分散剤、噴射剤、崩壊剤、崩壊補助剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、無痛化剤、溶

剤、溶解剤、溶解補助剤、流動化剤などを挙げることができ、これらを2種以上組み合わせて用いてもよい。これらの製剤用添加物の具体例は、例えば、医薬品添加物辞典(日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社発行)に説明されているので、当業者は医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択し、当業界で汎用する方法に従って所望の形態の医薬組成物を製造することができる。一般的には、上記の医薬組成物は有効成分である上記の物質を1.0-100%(W/W)、好ましくは1.0-60%(W/W)となるように調整することができる。

【0029】より具体的には、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシエンパン、マイクロクリスタルワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリイソベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、アロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピルシクロデキストリンなどの製剤用添加物を用いることができるが、これらに限定されることはない。

【0030】本発明の医薬の投与量および投与回数は特に限定されないが、治療または予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状などの種々の条件に応じて適宜の投与量および投与回数を決定することが出来る。経口投与の場合には成人一日あたり有効成分量として0.1-100mg/kgとなるように、一日あたり一回または数回投与することができ、非経口投与の場合は、0.001-10mg/kgを一日あたり一回または数回にわけて投与するのが好ましい。

【0031】

【実施例】以下、本発明を実施例により説明する。ただし、本発明は下記実施例により制限されるものではない。

【0032】実施例1

2-[4-(モルフォリン-4-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

1-アミノフェノール(250 μ mol, 27.3mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(600 μ mol, 103 μ l)と5-ブロモバレリル酸クロライド(260 μ mol, 34.9 μ l)を加え室温で4時間攪拌後、モルホリン(300 μ mol, 26 μ l)を加え、その後終夜加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸(3ml)を加え、再び終夜110℃で攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、分取層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、表記化合物を26mg(40%)得

た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ: 1.64 (2H, m), 1.93 (2H, ddd, J = 15.4, 7.9, 7.8 Hz), 2.42 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.46 (4H, s), 2.98 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.72 (4H, t, J = 4.9 Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m)
FABMS (m/z) 261 (M+H)⁺

【0033】実施例2

2-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ブチル]ナフトール[1,2-d]オキサゾールの合成:

1-アミノ-2-ナフトール(5mmol, 975mg)をテトラヒドロフラン(40ml)に溶解させ、氷冷下、炭酸カリウム(10mmol, 1.38g)と5-ブロモバレリル酸クロライド(5mmol, 670μl)を加えた後、室温で終夜撹拌した。反応液をろ過し炭酸カリウムを除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、アミド体を1.26g(78%)得た。アミド体(250μmol, 81mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解させ、炭酸カリウム(400μmol, 56mg)と1-エチルピペラジン(380μmol, 49μl)を加え、その後終夜加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルろ過(クロロホルム:メタノール=10:1)し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸(3ml)を加え、再び終夜110℃で撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=7:1)で精製して、表記化合物を19mg(17%)得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ: 1.20 (2H, t, J = 7.3 Hz), 1.71 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.59-2.75 (6H, complex), 2.79 (4H, s), 3.08 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.56-7.65 (2H, complex), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.3 Hz)

FABMS (m/z) 338 (M+H)⁺

【0034】実施例3～21の化合物は、前記実施例に記載の方法とほぼ同様にして、または、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。さらに場合により、酢酸による加熱処理後、反応液を減圧下濃縮し残渣をテトラヒドロフランもしくは塩化メチレンに溶解させ、これに固相担持塩基と固相担持イソシアナートを加え室温で2～6時間撹拌した。これにより一般式(I)で表した化合物以外の化合物がスカベンジされるため、精製を容易にすることができる。

【0035】実施例3

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ: 1.54 (2H, s), 1.74-1.81 (6H, complex), 1.92 (2H, ddd, J = 15.8, 7.0, 6.8 Hz), 2.67 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.71 (4H, s), 3.00 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.30-7.35 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.65 (1H, m)
FABMS (m/z) 259 (M+H)⁺

【0036】実施例4

2-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ: 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.66 (2H, m), 1.92 (2H, ddd, J = 15.6, 7.7, 7.6 Hz), 2.51 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.55-2.72 (10H, complex), 2.98 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 288 (M+H)⁺

【0037】実施例5

2-[4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ: 1.69 (2H, m), 1.94 (2H, ddd, J = 15.4, 7.7, 7.5 Hz), 2.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.64 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 (4H, t, J = 5.1 Hz), 6.85-6.945 (3H, complex), 7.24-7.40 (4H, complex), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, m)

FABMS (m/z) 336 (M+H)⁺

【0038】実施例6

2-[3-(モルフォリン-4-イル)プロピル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ: 2.08 (2H, ddd, J = 14.4, 7.0, 6.8 Hz), 2.42-2.51 (6H, complex), 3.00 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.65 (2H, t, J = 4.6 Hz), 7.30-7.34 (2H, complex)

FABMS (m/z) 247 (M+H)⁺

【0039】実施例7

2-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ: 1.63 (2H, s), 1.90 (4H, t, J = 5.7 Hz), 2.37 (2H, m), 2.93-3.04 (6H, complex), 3.67 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.31-7.37 (2H, complex)

FABMS (m/z) 245 (M+H)⁺

【0040】実施例8

2-[3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロピル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.09 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.08 (2H, ddd, $J = 4.6, 7.4, 7.3$ Hz), 2.43 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.43-2.53 (6H, complex), 2.95 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 274(M+H)⁺

【0041】実施例9

2-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 2.15 (2H, ddd, $J = 14.9, 7.4, 7.3$ Hz), 2.55 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.65 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.16 (4H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.85-6.94 (3H, complex), 7.24-7.34 (4H, complex), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, m)

FABMS (m/z) 322(M+H)⁺

【0042】実施例10

2-[5-(モルフォリン-4-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.45 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.90 (2H, ddd, $J = 15.4, 7.6, 7.5$ Hz), 2.46 (2H, m), 2.58 (4H, t, $J = 4.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.76 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.29-7.37 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 275(M+H)⁺

【0043】実施例11

2-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.45 (1H, m), 1.67 (2H, s), 1.88-2.00 (8H, complex), 2.80-3.00 (4H, complex), 3.01 (4H, s), 7.30-7.35 (2H, complex), 7.51 (1H, m), 7.64 (1H, m)

FABMS (m/z) 273(M+H)⁺

【0044】実施例12

2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.92 (2H, ddd, $J = 15.4, 7.8, 7.5$ Hz), 2.55 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.77 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.83 (4H, s), 2.91 (4H, s), 2.95 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.30-7.34 (2H, complex), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 302(M+H)⁺

【0045】実施例13

2-[5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ペンチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.50 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.94 (2H, ddd, $J = 15.4, 7.8, 7.5$ Hz), 2.55 (2H, dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz), 2.78 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.27 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.87-6.95 (3H, complex), 7.25-7.33 (4H, complex), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m)

FABMS (m/z) 350(M+H)⁺

【0046】実施例14

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ナフト[1,2-d]オキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.63 (2H, s), 1.91-2.05 (8H, complex), 2.94 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.00 (4H, s), 3.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.64-7.68 (2H, complex), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 8.3$ Hz)

FABMS (m/z) 309(M+H)⁺

【0047】実施例15

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ナフト[2,3-d]オキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.60 (2H, s), 1.86-2.03 (8H, complex), 2.90 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.96 (4H, s), 3.06 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.45-7.53 (2H, complex), 7.89 (1H, s), 7.95-7.98 (2H, complex), 8.08 (1H, s)

FABMS (m/z) 309(M+H)⁺

【0048】実施例16

6-メチル-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.60 (2H, s), 1.86-1.94 (8H, complex), 2.48 (3H, s), 2.93 (4H, s), 2.98 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)

FABMS (m/z) 273(M+H)⁺

【0049】実施例17

5-クロロ-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1、TMS内部標準)

δ : 1.64 (2H, s), 1.92-2.00 (8H, complex), 2.94 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.96-3.03 (6H, complex), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, s)

FABMS (m/z) 293(M+H)⁺

【0050】実施例18

5-メチル-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1, TMS内部標準)

δ: 1.60 (2H, s), 1.84-1.91 (8H, complex), 2.43 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.92 (4H, s), 2.98 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, s)

FABMS (m/z) 273(M+H)⁺

【0051】実施例19

5-*tert*-ブチル-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1, TMS内部標準)

δ: 1.38 (9H, s), 1.62 (2H, s), 1.89-1.98 (8H, complex), 2.91-3.01 (8H, complex), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, s)

FABMS (m/z) 315(M+H)⁺

【0052】実施例20

5-クロロ-2-[4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1, TMS内部標準)

δ: 1.68 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.64 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.21 (4H, t, J = 4.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.31 (3H, complex), 7.42 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.9 Hz)

FABMS (m/z) 370(M+H)⁺

【0053】実施例21

5-*tert*-ブチル-2-[4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ブチル]ベンゾオキサゾールの合成:

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃:CD₃OD=10:1, TMS内部標準)

δ: 1.67 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.63 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.20 (4H, t, J = 4.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.29 (2H, complex), 7.36-7.42 (2H, complex), 7.66 (1H, d, J = 1.7 Hz)

FABMS (m/z) 392(M+H)⁺

【0054】【試験例】セロトニン4 (5-HT₄) 受容体結合試験

5-HT₄ 受容体結合試験及び受容体膜標品の調製は、Grossmanらの方法 [British J. Pharmacol., 109, 618-624 (1993)参照] に準拠して行った。

【0055】Duncan-Hartley系モルモット (体重250±20g) を断頭後、速やかに脳を取り出し、線条体を分離した。得られた組織に10倍量のTris-HCl緩衝液 (50 mM, pH 7.4, 4℃) を加え、ホモジナイズし、48000×g (4℃) で15分間遠心分離した。得られた沈渣に、Tris-HCl緩衝液を組織の湿重量25mgに対し1mlの割合で加えて懸濁し、受容体サンプルとした。アッセイチューブには、0.7 nM [³H]-GR113808、受容体サンプル、及び試験化合物又は30μM セロトニンを含むTris-HCl緩衝液 (50 mM, pH 7.4, 4℃) を37℃で30分間インキュベーションした。反応の停止は、0.1 %ポリエチレンイミンにて処理したワットマンGF/Bフィルター上に急速濾過を行い、50 mM Tris-HCl (pH7.4) 4 ml で3回洗浄することにより行った。フィルター上の放射活性は、ASCIシンチレーター (0.5ml) を加え、液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物による [³H]-GR113808結合に対する阻害率を次式から求めた。

【0056】【式1】

阻害率 (%) = { 1 - (薬物存在下での結合量 - 非特異的結合量) / (全結合量 - 非特異的結合量) } × 100

【0057】【表1】

実施例番号	阻害率 (%) (1.0μM)
実施例2	99
実施例5	66
実施例17	69
実施例19	69

【0058】

【発明の効果】本発明の一般式 (I) で表わされる化合物は、中枢および末梢神経系、消化器系、心血管系、泌尿器系などに存在するセロトニン4受容体に特異的に作用することにより、例えば尿路閉塞もしくは前立腺肥大などに伴う排尿困難などの泌尿器系疾患、精神分裂病もしくはうつ病などの中枢神経系障害、食欲不振、悪心、嘔吐、過敏性腸症候群などの消化管運動障害などの治療および/又は予防の為に医薬の有効成分として有用である。

【0059】

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A61P 9/00
13/00

識別記号

FI

A61P 9/00
13/00

フィールド (参考)

(8) 開2001-39957 (P2001-399\$

25/02
43/00 1 2 1
C O 7 D 263/60
413/06

25/02
43/00 1 2 1
C O 7 D 263/60
413/06

(72)発明者 小此木 恒夫
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE02
CA09 CC01 CD01
4C063 AA01 BB03 CC52 DD10 DD34
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 GA07
MA04 NA14 ZA02 ZA66 ZA81
ZC14